

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

REC'D 09 FEB 2005

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL PCT

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/03205	Date du dépôt International (jour/mois/année) 28.10.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 29.10.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D493/10		
Déposant LABORATOIRES SYNTH-INNOVE et al		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
  - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 10 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 28.04.2004	Date d'achèvement du présent rapport 10.02.2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Diederer, J N° de téléphone +31 70 340-1097 

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03205

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*) :

**Description, Pages**

1, 2, 4-7, 9-24                      telles qu'initialement déposées  
3, 8                                      reçue(s) le 27.05.2004 avec lettre du 27.05.2004

**Revendications, No.**

1-22                                      reçue(s) le 27.05.2004 avec lettre du 27.05.2004

**Dessins, Feuilles**

1-6                                        telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: ,qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).  
☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).  
☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.  
☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.  
☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.  
☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.  
☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.  
☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :  
☐ des revendications,    nos :  
☐ des dessins,              feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03205

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

- |  |      |                |            |
|--|------|----------------|------------|
| 1. Déclaration                         |      |                |            |
| Nouveauté                              | Oui: | Revendications | 3-14       |
|  | Non: | Revendications | 1,2,15-22  |
| Activité inventive                     | Oui: | Revendications | 3-14       |
|  | Non: | Revendications | 1,2, 15-22 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui: | Revendications | 1-22       |
|  | Non: | Revendications |            |

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: US-A-5 637 733 (SUJEETH PUTHALATH K) 10 juin 1997 (1997-06-10)

D2: DE 360 691 C (MONSANTO CHEMICAL WORKS) 6 octobre 1922 (1922-10-06)

D3: SHAWN C. BURDETTE ET AL.: "fluorescent sensors for Zn<sup>2+</sup> Based on a Fluorescein Platform: Synthesis, Properties and Intracellular Distribution" J. AM. CHEM. SOC, vol. 123, 2001, page 7831-41, XP002248841

**1. Corrections (article 28(2) PCT et règle 91 PCT)**

Les corrections dans les revendications 1,3 et dans les endroits correspondants dans la description sont évidentes (règle 91 PCT) et ne violent pas l'article 28(2) PCT.

La correction dans la nouvelle revendication 12, qui correspond à la revendication d'origine 11, est admissible parce que il est clair que "cristaux de rouge" signifie en fait "cristaux de couleur de rouge".

Les revendications 8-11 sont admissibles en ce qui concerne l'article 28(2) PCT.

**2. Nouveauté (article 33(1) PCT)**

La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1,2,15-22 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

Le document D1 décrit un procédé pour la production de fluorescéine (exemple 1 et 2) par condensation de résorcinol avec l'anhydride phthalique sans solvant. Cet enseignement détruit la nouveauté des revendications 1 et 2. Le fait que les phthaléines de la présente demande sont plus pures que les composés de l'art antérieur ne rend pas nouveau l'objet de la présente demande. C'est pour cela que les revendications 15,18,19 et 22 ne sont pas nouvelles non plus. Le document D5 décrit un méthode de purification de la fluorescéine. La fluorescéine obtenue est applicable dans le domaine de la pharmacie. Cet enseignement prouve qu'il est possible de purifier la fluorescéine et que une fluorescéine purifiée n'est pas nouvelle. Pour rendre un composé nouveau par un procédé, il est nécessaire que dans toutes les méthodes de l'art antérieur il était

impossible de purifier la fluorescéine (T 990/96). Il apparaît qu'il est possible d'obtenir une fluorescéine par des méthodes de purification (e.g. le document D1). Par conséquent, les revendications des fluorescéines purifiées ne sont pas nouvelles au sens de l'article 33(2) PCT.

Dans le document D1, dans l'exemple 3, la 3,4,5,6-tétrachlorofluorescéine est produite. L'objet de l'exemple 3 détruit la nouveauté des revendications 1,2,18,22.

Le document D2 décrit la production de phenolphthaléine par condensation d'anhydride phtalique avec le phénol sans solvant dans l'exemple 1. Dans l'exemple 3 la galléine (4',5'-dihydroxyfluorescéine) est produite par condensation d'anhydride phtalique avec le pyrogallol, aussi sans l'usage d'un solvant. Cet enseignement détruit la nouveauté des revendications 1,15,17,18,21,22.

Le document D3 décrit la production de 4',5'-diméthylfluorescéine (Experimental Section, production du composé 1). Cet objet détruit la nouveauté des revendications 1,16,18,20,22.

### **3. Clarté (article 6 PCT)**

La demande ne remplit pas les conditions énoncées à l'article 6 PCT, les revendications 15-17 n'étant pas claires.

Les composés des revendications 15-17 sont caractérisés par leurs couleurs et leurs spectres de radio-cristallographie. Ces composés sont produits par réaction d'une phtaléine de couleur rouge avec un acide dans un solvant anhydre choisi dans le groupe comprenant les alcools, les cétones, les éthers, les solvants halogénés, ou leurs mélanges. Il n'est pas clair au vu de la description ce qui devient des phtaléines dans le procédé mentionnée ci-dessus. Il se pourrait qu'un sel d'addition d'acide du composé phtaléine soit formé après la réaction avec un acide.

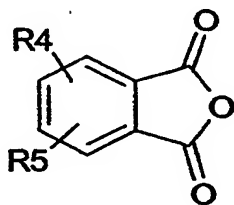
dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 qui sont identiques ou différents les uns des autres, sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, hydroxyle, halogène, acétyle, amino, phosphate, nitro, sulfonate, carboxy, alkyl-carboxy de 2 à 30 atomes de carbone, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, carboxyalkyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, aminoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, sulfoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, aryl-alkyle, halogénoaryle, arylester, succinimidylester, isothiocyanate, maléimide, iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polyosides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides, R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe  $-\text{COOH}$ , ces phtaléines ne contenant pas plus de 1% en poids, de préférence pas plus de 0,5% en poids et plus préférentiellement encore pas plus de 0,2% en poids d'impuretés résiduelles.

Une phtaléine particulièrement intéressante, notamment pour des applications ophtalmiques est la fluorescéine présentant une telle pureté.

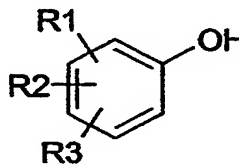
Il est connu de préparer les phtaléines de formule (I) par condensation d'un dérivé de l'anhydride phtalique et d'un

iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polysides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides,

- 5 R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe  $-\text{COOH}$ ,  
par condensation d'un dérivé de l'anhydride phtalique de formule (II) avec un composé phénolique ou naphtholique de  
10 formule (III)



(II)



(III)

- dans lesquelles R1, R2, R3, R4, R5 ont les mêmes  
15 significations que ci-dessus,  
au sein d'un solvant constitué par un ester d'acide organique.

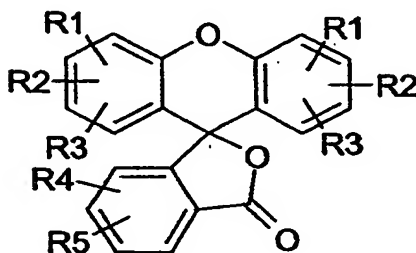
- De façon particulièrement avantageuse, le composé de départ (III) qui est condensé avec l'anhydride phtalique (II)  
20 est choisi dans le groupe comprenant notamment le résorcinol, l'orcinol, le naphthol, le pyrogallol, l'alkylaminophénol et l'arylamino-phénol.

- Dans le cas où le résorcinol est utilisé comme produit de départ, le procédé conforme à l'invention permet la  
25 préparation de la fluorescéine.

De façon avantageuse, le solvant utilisé dans le procédé

REVENDICATIONS

1. Phtaléine de formule générale (I) :



(I)

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 qui sont identiques ou différents les uns des autres, sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, hydroxyle, halogène, acétyle, amino, phosphate, nitro, sulfonate, carboxy, alkyl-carboxy de 2 à 30 atomes de carbone, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, carboxyalkyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, aminoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, sulfoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, aryl-alkyle, halogénoaryle, arylester, succinimidylester, isothiocyanate, maléimide, iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polyosides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides,

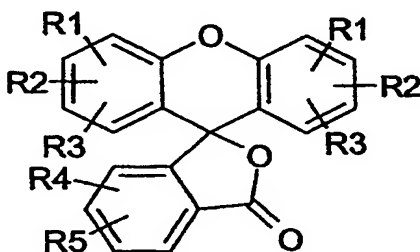


R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe  $-\text{COOH}$ ,

ces phtaléines ne contenant pas plus de 1% en poids, de  
5 préférence pas plus de 0,5% en poids et plus préférentiellement encore pas plus de 0,2% en poids d'impuretés résiduelles.

2. Phtaléine selon la revendication 1 constituée par la fluorescéine.

10 3. Procédé de préparation des phtaléines, débarassées de leurs impuretés résiduelles, présentant la formule générale (I) :

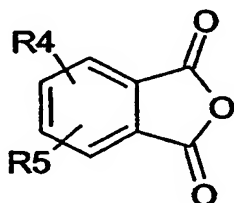


(I)

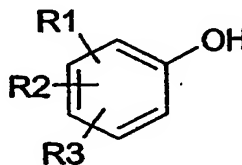
15

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 qui sont identiques ou différents les uns des autres, sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, hydroxyle, halogène, acétyle, amino, phosphate, nitro,  
20 sulfonate, carboxy, alkyl-carboxy de 2 à 30 atomes de carbone, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de  
25 carbone, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone,

- carboxyalkyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, aminoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, sulfoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, aryl-alkyle, halogénoaryle, arylester, succinimidylester, isothiocyanate, maléimide, iodoacétamide, halogénoacétamide, chlorosulfonique, les bases puriques ou pyrimidiques, les oses, de préférence les hexoses ou les pentoses, les oligosides et les polysides, les polypeptides, les protéines et les phospholipides,
- 10 R3 et R5 ne représentant pas chacun l'hydrogène lorsque R1 représente un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , R2 représente un groupe hydroxy et R4 représente un groupe  $-\text{COOH}$ , caractérisé par le fait que l'on condense un dérivé de l'anhydride phtalique de formule (II) avec un composé
- 15 phénolique ou naphtholique de formule (III)



(II)



(III)

- dans lesquelles R1, R2, R3, R4, R5 ont les mêmes significations que ci-dessus,
- 20 la condensation étant effectuée dans un solvant constitué par un ester d'acide organique.

4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le composé de formule (III) est choisi dans le groupe comprenant
- 25 le résorcinol, l'orcinol, le naphthol, le pyrogallol, l'alkylaminophénol et l'arylamino-phénol.

5. Procédé selon l'une des revendications 3 et 4, dans lequel le solvant est un ester d'acide organique de formule (IV)



5

dans laquelle  $R_6$  est choisi dans le groupe comprenant les radicaux ou groupements suivants : hydrogène, alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, alkyl-aryle, aryl-alkyle, aryl-alkyle substitué, halogénoaryle, ary-lester, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone,  $R_7$  représentant un groupe alkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, cycloalkyle ayant de 3 à 12 atomes de carbone, halogénoalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, hydroxyalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, nitroalkyle ayant de 1 à 30 atomes de carbone, aryle, aryloxy, alkyl-aryle, aryl-alkyle, aryl-alkyle substitué, halogénoaryle, ary-lester, alkylester ayant de 2 à 40 atomes de carbone, alkyloxy ayant de 1 à 30 atomes de carbone.

6. Procédé selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisé par le fait que l'ester d'acide organique est choisi dans le groupe comprenant le benzoate, l'heptanoate, l'octanoate, le laurate, le myristate ou le palmitate de méthyle, d'éthyle, de propyle ou de butyle, et leurs mélanges.

7. Procédé selon l'une des revendications 3 à 6, caractérisé par le fait que la réaction de condensation est

conduite entre 150°C et 250°C, éventuellement sous pression.

8. Procédé selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisé par le fait qu'il est conduit en présence d'un catalyseur choisi dans le groupe comprenant notamment les acides de Lewis, tels que  $\text{ZnCl}_2$  ou  $\text{AlCl}_3$ , les acides de Bronsted tels que  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ou l'acide polyphosphorique, de préférence un hydrogénosulfate alcalin et plus préférentiellement l'hydrogénosulfate de potassium ( $\text{KHSO}_4$ ) ou l'hydrogénosulfate de sodium ( $\text{NaHSO}_4$ ).

10 9. Procédé d'acidification du produit résultant de la condensation d'un dérivé de l'anhydride phtalique de formule (II) avec un composé phénolique ou naphtholique de formule (III), les formules (II) et (III) étant celles de la revendication 3, caractérisé par le fait qu'il est conduit en milieu organique anhydre, par addition d'un acide fort ou un de ses précurseurs choisi dans le groupe comprenant l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide fluorhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide polyphosphorique, le pyrophosphate ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) et leurs mélanges, 15 l'acidification étant menée jusqu'à conversion des cristaux de phtaléine résultant de la condensation en cristaux de phtaléine de structure différente.

25 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le produit de condensation est le produit obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 8.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, caractérisé par le fait qu'il comporte une étape de lavage du produit obtenu après acidification, ladite étape de lavage étant effectuée à l'aide d'une solution de lavage

choisie dans le groupe comprenant l'eau, les alcools, les cétones, les éthers et les solvants halogénés, purs ou en mélange jusqu'à reconversion des cristaux dans la structure qu'ils avaient avant la réaction d'acidification.

5           12. Procédé de préparation d'une fluorescéine présentant une pureté telle que sa teneur en chacun des sous-produits de la réaction est inférieure ou égale à 0,2% et de préférence inférieure ou égale à 0,1%, la somme des teneurs en chacun de ces sous-produits étant inférieure ou égale à  
10 0,5%, ledit procédé comprenant les étapes successives suivantes :

- condensation de l'anhydride phtalique avec le résorcinol, dans un solvant constitué par un ester d'acide organique aliphatique ou aromatique, de préférence le benzoate ou le  
15 palmitate d'éthyle ou de méthyle, en présence d'un catalyseur choisi dans le groupe comprenant notamment les acides de Lewis ou les acides de Bronsted, et de préférence un hydrogénosulfate alcalin,
- mise en suspension des cristaux de couleur rouge obtenus à  
20 l'étape précédente dans un solvant anhydre choisi dans le groupe comprenant les alcools tel que l'éthanol absolu, les cétones telles que l'acétone, les éthers, les solvants halogénés, ou leurs mélanges,
- acidification de la suspension ainsi obtenue par addition  
25 d'un acide fort ou un de ses précurseurs choisi dans le groupe comprenant notamment l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide fluorhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide  
30 polyphosphorique, le pyrophosphate ( $P_2O_5$ ), et leurs mélanges, jusqu'à conversion des cristaux de couleur rouge en cristaux de couleur jaune présentant le spectre de radiocristallographie de la figure 2,

- lavage des cristaux obtenus à l'aide d'une solution de lavage choisie dans le groupe comprenant l'eau, les alcools, les cétones, les éthers et les solvants halogénés, purs ou en mélange, ce lavage étant poursuivi  
5 jusqu'à la reconversion des cristaux de couleur jaune en cristaux de couleur rouge.

13. Procédé selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisé par le fait que l'acidification est réalisée par barbotage d'acide chlorhydrique gazeux dans la suspension de  
10 phtaléine ou par l'action sur cette phtaléine d'acide chlorhydrique en solution dans le solvant organique anhydre, de préférence un alcool, une cétone, un éther, un solvant halogéné utilisés isolément ou en mélange, plus préférentiellement encore, l'isopropanol, l'éthanol absolu ou  
15 l'acétone, purs ou en mélange.

14. Procédé selon l'une des revendications 3 à 13, caractérisé par le fait que le catalyseur utilisé pour la réaction de condensation est constitué par l'hydrogénosulfate d'un métal alcalin, de préférence de l'hydrogénosulfate de  
20 potassium ou de sodium.

15. Cristaux de fluorescéine de couleur jaune présentant le spectre de radiocristallographie de la figure 2.

16. Cristaux de 4',5'-diméthylfluorescéine de couleur jaune présentant le spectre de radiocristallographie de la  
25 figure 4.

17. Cristaux de 4',5'-dihydroxyfluorescéine de couleur marron-rouge ou acajou présentant le spectre de radiocristallographie de la figure 6.

18. Phtaléines obtenu par le procédé selon l'une  
30 quelconque des revendications 3 à 14.

19. Fluorescéine obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 14.

20. 4',5'-diméthylfluorescéine obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 14.

21. 4',5'-dihydroxyfluorescéine obtenue par un procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 14.

5 22. Utilisation de la fluorescéine selon la revendication 2 ou obtenue selon le procédé des revendications 3 à 14 dans des applications pharmaceutiques en diagnostic notamment en imagerie médicale ou dans le domaine des applications en biotechnologie.

10